

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA (*COST- EFFECTIVENESS*)
ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI KOMPLIKASI DIABETES
MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP DI RSUD Dr. MOEWARDI TAHUN 2017**



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I pada Jurusan Farmasi
Fakultas Farmasi**

Oleh:

BINTANG ANJANI

K 100 150 138

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2019**

HALAMAN PERSETUJUAN

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA (*COST- EFFECTIVENESS*)
ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI KOMPLIKASI DIABETES
MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP DI RSUD Dr. MOEWARDI TAHUN 2017**

PUBLIKASI ILMIAH

oleh:

BINTANG ANJANI

K 100 150 138

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Mariska Sri Harlianti, M.Sc., Apt

NIK.1177

HALAMAN PENGESAHAN

**ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA (*COST- EFFECTIVENESS*)
ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI KOMPLIKASI DIABETES
MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP DI RSUD Dr. MOEWARDI TAHUN 2017**

OLEH


BINTANG ANJANI

K 100 150 138

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada hari Kamis, 14 Februari 2019
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

- 1. Hidayah Karuniawati, M.Sc., Apt
(Ketua Dewan Penguji)**
- 2. Tri Yulianti, M.Si., Apt
(Anggota I Dewan Penguji)**
- 3. Mariska Sri Harlianti, M.Sc., Apt
(Anggota II Dewan Penguji)**


(.....)


(.....)


(.....)


Dekan,

Azis Saifudin, PhD., Apt

NIK. 956

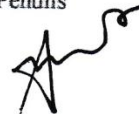
PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam naskah publikasi ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 14 Februari 2019

Penulis



BINTANG ANJANI

K 100 150 138

ANALISIS EFEKTIVITAS BIAYA (*COST- EFFECTIVENESS*) ANTIHIPERTENSI PADA PASIEN HIPERTENSI KOMPLIKASI DIABETES MELITUS TIPE 2 RAWAT INAP DI RSUD Dr. MOEWARDI TAHUN 2017

Abstrak

Hipertensi dengan komplikasi diabetes melitus merupakan penyakit dengan faktor risiko yang signifikan pada mortalitas serta morbiditas kardiovaskular (CV) yang disebabkan oleh kerusakan organ dan termasuk penyakit kronis degeneratif, sehingga diperlukan terapi jangka panjang dan tentunya dengan biaya pengobatan yang besar. Oleh karena itu, perlu dilakukan analisis efektivitas biaya antihipertensi untuk memperoleh terapi yang paling efektif dengan biaya pengobatan yang minimal. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil penggunaan obat antihipertensi dan mengevaluasi jenis obat antihipertensi yang paling *cost- effective* di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017 pada pengobatan hipertensi komplikasi DM tipe 2. Penelitian ini termasuk penelitian non- eksperimental, teknik pengumpulan data dilakukan secara retrospektif. Data yang digunakan adalah data dari rekam medik dan biaya medis langsung. Analisis efektivitas biaya dilakukan dengan dua metode yaitu ACER dan ICER. Hasil penelitian dari 41 sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, obat antihipertensi yang paling banyak digunakan adalah Amlodipin pada 14 kasus (37%). Dengan menggunakan metode ACER, kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg merupakan kombinasi obat yang paling *cost- effective* dengan nilai Rp. 15.605,06.

Kata Kunci: analisis efektivitas biaya, diabetes melitus tipe 2, hipertensi, obat antihipertensi.

Abstract

Hypertension accompanied by diabetes mellitus is a disease with significant risk factors for cardiovascular (CV) mortality and morbidity caused by organ damage and categorized as a chronic degenerative disease, so long-term therapy is needed and of course with large medical costs. Therefore, an antihypertensive cost-effectiveness analysis is needed to obtain the most effective therapy with minimal medical costs. The purpose of this study was to determine the profile of antihypertensive drug use and evaluate the most cost-effective antihypertensive drug at RSUD Dr. Moewardi Surakarta in 2017 on the treatment of hypertension with type 2 diabetes mellitus complications. This study is a non-experimental research, the data collection technique was done retrospectively. The data used are data from medical records and direct medical costs. Cost effectiveness analysis is done by two methods, ACER and ICER. The results of the study were obtained from 41 samples that met the inclusion and exclusion criteria. The most widely used antihypertensive drug is Amlodipine in 14 cases (37%). Using the ACER method, the most cost-effective drug combination is Amlodipin 10 mg and Captopril 25 mg with value of Rp. 15.605,06.

Keywords: cost- effectiveness analysis, type 2 diabetes mellitus, hypertension, antihypertensive drugs.

1. PENDAHULUAN

Hipertensi umumnya didefinisikan sebagai penyakit dengan tekanan darah arteri yang terus meningkat $\geq 140/90$ mmHg (DiPiro *et al.*, 2017). Penyakit ini merupakan salah satu faktor risiko yang paling signifikan pada mortalitas serta morbiditas kardiovaskular (CV) yang disebabkan oleh kerusakan organ target ke pembuluh darah di jantung, otak, ginjal, dan mata. Komplikasi ini bermanifestasi dalam penyakit aterosklerosis pembuluh darah atau bentuk lain dari penyakit CV (Alldredge *et al.*, 2013)

Berdasarkan Riskesdas tahun 2013, prevalensi hipertensi nasional sebesar 25,8%, terendah di Papua sebesar (16,8%) sedangkan tertinggi di Kepulauan Bangka Belitung (30,9%). Dari data tersebut, sebanyak 25,8% orang yang mengalami hipertensi hanya 1/3 yang terdiagnosis, 2/3 sisanya tidak terdiagnosis. Data menunjukkan dari keseluruhan orang yang terdiagnosis, hanya 0,7% yang meminum obat antihipertensi. Hal ini menunjukkan, hampir sebagian besar penderita hipertensi tidak menyadari sakit yang diderita ataupun mendapatkan pengobatan (Kemenkes RI, 2013). Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017), proporsi penderita hipertensi berdasarkan status ekonominya terbanyak adalah pada tingkat menengah (25,9%) dan menengah bawah (27,2%).

Diabetes adalah komplikasi hipertensi yang sering terjadi. Di Jepang, setidaknya ada sekitar 43 juta pasien dengan hipertensi dan 20,5 juta pasien dengan diabetes melitus, termasuk subjek dengan gangguan toleransi glukosa. Pasien dengan diabetes bisa mengalami peningkatan tekanan darah dan 40-60% kasus diabetes menunjukkan tekanan darah tinggi. Baik diabetes atau hipertensi dapat memunculkan berbagai komplikasi tanpa gejala. Interaksi antara hipertensi dan diabetes dapat menyebabkan stroke dan infark miokard, yang merupakan penyebab utama kematian di Jepang karena perkembangan arteriosklerosis. Nefropati diabetik juga berkembang dengan cepat sebagai hasil dari peningkatan tekanan darah (Ohishi, 2018)

Hipertensi telah mengakibatkan kematian sekitar 8 juta orang setiap tahun, dimana 1,5 juta kematian terjadi di Asia Tenggara yang 1/3 populasinya menderita Hipertensi sehingga dapat menyebabkan peningkatan beban biaya kesehatan (Kemenkes, 2017). Pada tahun 2011 hingga 2012 pengeluaran biaya untuk terapi hipertensi mencapai angka USD 48,6 miliar dan diperkirakan akan mencapai USD 274 miliar pada tahun 2030 (Mozaffarian *et al.*, 2016), sehingga perlunya dilakukan pengontrolan pada semua pasien hipertensi dengan kardiovaskuler agar biaya terapi hipertensi tersebut dapat efektif secara farmakoekonomi. Salah satu metodologi yang dapat digunakan untuk melakukan penelitian farmakoekonomi adalah analisis efektivitas biaya. Dengan analisis yang mengukur biaya sekaligus hasilnya ini, pengguna dapat menetapkan bentuk intervensi kesehatan yang paling efisien membutuhkan biaya termurah untuk hasil pengobatan yang menjadi

tujuan dari intervensi tersebut (Sarnianto dan Fadia, 2013). Dengan kata lain, analisis ini dapat digunakan untuk memilih intervensi kesehatan yang memberikan nilai tertinggi dengan dana yang terbatas jumlahnya.

Berdasarkan hasil penelitian Bakri (2017) tentang analisis efektifitas biaya terapi antihipertensi komplikasi DM tipe 2 di RSUD Sukoharjo tahun 2016, antihipertensi yang paling sering digunakan adalah kombinasi Amlodipine dan Captopril yaitu sebanyak 11 pasien (55%). Berdasarkan *Average Cost- Effectiveness Ratio* (ACER), antihipertensi yang paling *cost- effective* adalah kombinasi Captopril 25 mg dan Amlodipine Besylate 5 mg dengan nilai sebesar Rp. 7.705,07 pada ruang kelas III. Antihipertensi yang paling *cost-effective* pada ruang kelas III berdasarkan *Incremental Cost- Effectiveness Ratio* (ICER) adalah dengan kombinasi Furosemide Injeksi 10 mg/mL dan Amlodipine Besylate 10 mg dengan nilai Rp. 3.748,84.

Berdasarkan uraian di atas, perlu dilakukan analisis efektivitas biaya antihipertensi pada pasien hipertensi komplikasi diabetes melitus tipe 2 rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017.

2. METODE

2.1 Kategori dan Rancangan Penelitian

Penelitian ini termasuk penelitian non- eksperimental, teknik pengumpulan data dilakukan secara retrospektif berdasarkan data rekam medik pasien. Sampel yang digunakan berupa data rekam medik pasien hipertensi komplikasi diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Moewardi Surakarta. Data yang diambil meliputi identitas pasien, nomor rekam medis, diagnosis, tekanan darah (saat masuk dan keluar rumah sakit) dan biaya medis langsung yang meliputi biaya obat antihipertensi, biaya obat non antihipertensi, biaya jasa dokter, biaya rawat inap dan biaya layanan keperawatan dan tindakan.

2.2 Definisi Operasional

- a. Obat antihipertensi adalah obat yang digunakan untuk menurunkan tekanan darah.
- b. Efektivitas terapi antihipertensi pada hipertensi komplikasi diabetes adalah penurunan tekanan darah hingga mencapai target terapi yang sesuai dengan acuan pada JNC8 yaitu <140/90 mmHg
- c. Analisis efektivitas biaya adalah model farmakoekonomi dengan cara membandingkan biaya medis langsung dengan persentase efektivitas menggunakan metode ACER dan ICER
- d. *Cost- effectiveness* adalah pengobatan dengan rasio efektivitas yang paling rendah.
- e. Biaya medis langsung adalah biaya yang dikeluarkan pasien untuk produk serta layanan medis yang dipakai dalam deteksi, pencegahan, dan / atau pengobatan pasien, yang terdiri

dari biaya obat- obatan (antihipertensi dan obat selain antihipertensi), biaya jasa dokter, biaya tes laboratorium, biaya rawat inap, dan biaya layanan keperawatan dan tindakan

- f. Persentase efektivitas antihipertensi adalah jumlah pasien yang mencapai *goal* dengan terapi antihipertensi dibagi dengan jumlah total pasien yang di terapi dengan antihipertensi dikali 100%

2.3 Alat dan Bahan

Alat pada penelitian ini adalah lembar pengumpulan data, data biaya medis langsung, meliputi biaya obat-obatan (antihipertensi dan obat selain antihipertensi), biaya tes laboratorium, biaya rawat inap, biaya jasa dokter, dan biaya keperawatan di RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berasal dari data rekam medis pasien dan rincian data biaya medis langsung pasien

2.4 Populasi dan Sampel Penelitian

Populasi pada penelitian ini adalah pasien rawat inap yang telah didiagnosis hipertensi komplikasi DM tipe 2 dan mendapatkan terapi antihipertensi di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017. Cara pengambilan sampel pada penelitian dilakukan dengan menggunakan teknik *purposive sampling* yaitu dengan memilih pasien yang sesuai dengan kriteria tertentu, baik kriteria inklusi maupun kriteria eksklusi.

2.4.1 Kriteria Inklusi

- a. Pasien menjalani rawat inap di RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017
- b. Pasien yang didiagnosis menderita hipertensi komplikasi DM tipe 2
- c. Pasien berusia lebih dari 18 tahun
- d. Pasien yang diterapi dengan antihipertensi selama periode tahun 2017 pada pengobatannya.

2.4.2 Kriteria eksklusi

- a. Pasien dalam keadaan hamil
- b. Data pasien yang hilang, rusak, tidak lengkap atau tidak terbaca
- c. Pasien meninggal dunia

2.5 Tempat Penelitian

Penelitian dilakukan di bagian rekam medis dan pengelolaan pendapatan RSUD Dr. Moewardi Surakarta.

2.6 Rencana Penelitian

Tahapan-tahapan dalam penelitian ini meliputi tahap perencanaan dan persiapan, pelaksanaan penelitian , dan tahap penyusunan laporan.

Berikut rincian tahapan diatas:

2.6.1 Perencanaan Dan Persiapan

- a. Studi pustaka, penyusunan proposal usulan penelitian dan ijin penelitian
- b. Pengajuan perijinan kepada RSUD Dr. Moewardi Surakarta

2.6.2 Pelaksanaan penelitian

- a. Pengambilan data rekam medis dan data rincian biaya medis langsung pada instalasi farmasi RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017 untuk pasien rawat inap dengan diagnosis hipertensi komplikasi DM tipe 2
- b. Pencatatan data yang diperoleh ke dalam lembar pengumpul data pada pasien dengan kriteria inklusi dan eksklusi sesuai yang telah ditetapkan.

2.6.3 Penyusunan laporan

- a. Penghitungan analisis efektivitas biaya terapi hipertensi komplikasi DM tipe 2 menggunakan metode ACER dan ICER yang dihitung dalam persentase.
- b. Penyusunan laporan dengan menggunakan data pasien dan data rincian biaya medis langsung pengobatan pasien dari hasil penelitian pada lembar pengumpulan data.

2.7 Teknik analisis data

Data yang diperoleh di kelompokkan dan dilakukan analisis efektivitas biaya. Hasil analisis ini dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai rasio efektivitas biaya rerata (ACER) atau sebagai rasio efektivitas biaya tambahan (ICER). ACER menunjukkan rata-rata total biaya medis langsung suatu terapi dibagi dengan hasil klinisnya dalam bentuk % efektivitas (DiPiro *et al.*, 2011). Suatu obat dikatakan lebih *cost-effective* apabila nilai ACER suatu obat adalah yang paling rendah dari obat yang dibandingkan (Susono dkk., 2014). ACER dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$ACER = \frac{\text{biaya medis langsung (Rp)}}{\text{efektivitas terapi (\%)}}$$

Incremental CER (ICER) digunakan dalam penentuan biaya tambahan dan efektivitas terapi yang didapatkan ketika diberikan alternatif terapi atas pengobatan lain yang tidak hanya meningkatkan biaya medis tetapi juga bisa meningkatkan efek, manfaat, atau outcome. ICER dirumuskan sebagai berikut (DiPiro *et al.*, 2011):

$$ICER = \frac{\text{biaya intervensi A (Rp)} - \text{biaya intervensi B (Rp)}}{\text{efektivitas A (\%)} - \text{efektivitas B (\%)}}$$

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Distribusi pasien

Dari data pasien yang diperoleh, sebanyak 41 pasien hipertensi komplikasi DM tipe 2 di rawat inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta tahun 2017 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan 45 kasus digolongkan menjadi beberapa kelompok berdasarkan beberapa karakteristik seperti yang terdapat pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus tipe 2 Rawat Inap Di RSUD Dr.Moewardi Surakarta Tahun 2017

Karakteristik	Jumlah Pasien	Persentase (%) N= 41
Usia		
35-44	2	5
45-54	18	44
55-64	15	36
> 65	6	15
Jenis kelamin		
Perempuan	30	73
Laki- laki	11	27
Ruang		
Kelas III	20	49
Kelas II	7	17
Kelas I	5	12
VIP	7	17
VVIP	2	5
Penyakit Penyerta		
Vomitus	15	37
Vertigo	9	22
Dispepsia	9	22
Dislipidemia	6	15
GERD	6	15
Anemia	5	12
Stroke Non Hemoragi	6	15
Bipolar	1	2
Parkinson	1	2

Berdasarkan Tabel 1 mayoritas pasien yang didiagnosis hipertensi komplikasi DM tipe 2 adalah pasien dengan rentang usia 45-54 tahun yaitu sebesar 44%. Menurut Kemenkes RI (2017), hipertensi banyak terjadi pada umur 35-44 tahun (6,3%), umur 45-54 tahun (11,9%), dan umur 55-64 tahun (17,2%). Data dari Framingham Heart Study, pada 90% individu baik pria maupun wanita yang bebas dari hipertensi pada usia 55 tahun akan menderita hipertensi selama sisa umurnya (Levi *et al.*, 1996).

Dari data terlihat bahwa persentase pasien hipertensi berjenis kelamin perempuan lebih besar sekitar tiga kali lipat dibandingkan dengan pasien laki-laki. Berdasarkan survei NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dari 2011-2014, 85,7 juta orang dewasa di Amerika Serikat berusia ≥ 20 tahun menderita hipertensi, lebih dari setengahnya adalah wanita (Benjamin *et al.*, 2018). Berdasarkan hasil Riskesdas tahun 2013 prevalensi hipertensi berdasarkan jenis kelamin menunjukkan bahwa pasien perempuan (28,8%) lebih tinggi dibanding laki-laki (22,8%) (Kemenkes, 2013). Hal ini bisa dipengaruhi oleh hormon pada post- menopause. Setelah menopause, yang umumnya terjadi pada usia rata- rata 51 tahun, peningkatan tajam dalam tingkat hipertensi terlihat pada wanita (Barton and Meyer, 2009).

Dari hasil yang diperoleh, sebagian besar pasien berasal dari ruang perawatan kelas III dan paling sedikit berasal dari ruang V-VIP. Pemilihan kelas ruang perawatan pasien, kemungkinan disebabkan tingkat ekonomi masing- masing pasien. Menurut Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017), proporsi pasien hipertensi berdasarkan status ekonominya terbanyak adalah pada tingkat menengah (25,9%) dan menengah bawah (27,2%).

Penyakit penyerta yang diderita pasien pada penelitian ini meliputi vertigo, dispepsia, vomitus, GERD, dyslipidemia, anemia, hipokalemi, hiponatremia, iskemia, stroke, bipolar dan parkinson dengan prevalensi vomitus paling tinggi sebesar 37%, disusul oleh vertigo dan dispepsia. Vertigo merupakan keluhan yang digambarkan sebagai rasa pening, berputar, tidak stabil dan dizziness (Dewanto, 2009), berdasarkan penelitian oleh Pervenov (2005) vertigo terjadi pada 20% pasien hipertensi dari total 285 sampel.

3.2 Distribusi Penggunaan Obat

3.2.1 Antihipertensi

Dalam pedoman JNC8, diuretik thiazid, CCB (Calcium Channel Blocker), ACEi (Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor) dan ARB (Angiotensin II receptor blocker) merupakan lini pertama untuk inisiasi dan *maintenance* pengobatan antihipertensi baik dalam bentuk tunggal maupun dalam kombinasi yang sesuai (James *et al.*, 2013). Distribusi penggunaan obat antihipertensi komplikasi DM tipe 2 di rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 terdapat pada Tabel 2.

Tabel 2. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017

Golongan obat	Jenis obat	Jumlah Kasus	Persentase (%) N=45
CCB	Amlodipin	14	31
ACEi	Captopril	1	2

Lanjutan Tabel 2. Distribusi Penggunaan Obat Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Rawat Inap Di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017

CCB-ACEi	Amlodipin + Captopril	5	11
CCB-ACEi-Diuretik	Amlodipin + Captopril + Furosemide	1	2
CCB-ARB	Amlodipin + Candesartan	12	27
BB	Bisoprolol	1	2
BB-ACEi	Bisoprolol + Captopril	3	7
ARB	Candesartan	8	18

Obat antihipertensi yang paling sering digunakan berdasarkan Tabel 2 adalah golongan CCB yaitu Amlodipin secara tunggal sebanyak 31% dari 45 kasus. Dalam subkelompok diabetes yaitu 5137 pasien pada *The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial* (ASCOT) menunjukkan manfaat dari pengobatan berbasis CCB dimana kejadian kardiovaskular total secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pengobatan berbasis *beta blocker* (Ostergren *et al.*, 2008). Dari penelitian oleh Kalra *et al.* (2010) terapi farmakologi pasien dengan penyakit komorbiditas seperti gagal ginjal dan/atau diabetes melitus penggunaan terapi tunggal sering mengalami kegagalan, sehingga diperlukan kombinasi dengan antihipertensi golongan lain. Untuk terapi hipertensi dalam bentuk kombinasi antihipertensi golongan CCB-ARB lebih banyak digunakan, terutama kombinasi Amlodipin-Candesartan. Dibandingkan dengan RAS (*Renin Angiotensin System*) blocker, CCB kurang efektif mencegah gagal jantung namun CCB dapat ditoleransi dan sangat efektif dalam menurunkan tekanan darah dan sering dibutuhkan untuk mencapai target tekanan darah pada pasien dengan hipertensi dan DM, terutama dalam bentuk kombinasi (Ostergren *et al.*, 2008).

3.2.2 Obat Lain

Terapi farmakologi yang diterima pasien tidak hanya terapi antihipertensi namun juga terapi suportif yang nantinya akan membantu proses kesembuhan pasien dari hipertensi maupun dari penyakit bawaan lain yang diderita. Karakteristik obat selain antihipertensi pada pasien hipertensi komplikasi DM tipe 2 terangkum pada Tabel 3.

Tabel 3. Distribusi Penggunaan Obat Selain Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

Jenis terapi	Nama obat	Jumlah	Percentase (%)
Elektrolit	Ringer Laktat	18	44
	NaCl 0,9 %	22	54
	Asering	3	7
Obat gangguan GI	Ranitidine	26	63

Lanjutan Tabel 3. Distribusi Penggunaan Obat Selain Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

		Metoklorpramid	5	12
		omeprazole	6	15
		Sucralfat	4	10
		Ondansentron	3	7
Vitamin dan Suplemen		Mecobalamin	21	51
		vit. B6	2	5
		vit. C	1	2
		vit. K	2	5
		Multivitamin	2	5
		CaCO ₃	4	10
		Kalium aspartat	6	15
Antikolesterol		Atorvastatin 40 mg	11	27
		Simvastatin 20 mg	8	20
Analgetik		Parasetamol	13	32
		Asam Mefenamat	1	2
		Methamizole	8	20
		Ibuprofen	1	2
Antitusif		Codein	1	2
Antiplatelet		Aspirin 80 mg	4	10
Antidiabetik		Insulin aspart	14	34
		Insulin glargine	8	20
		Metformin 500 mg	8	20
		Glimepirid 25 mg	5	12
		Glikuidon	2	5
		Insulin detemir	2	5
		Acarbose 100 mg	2	5
		Glibenclamid	1	2
Antivertigo		Betahistine 16 mg	11	27
Antibiotik		Clindamicyn 150 mg	1	2
		ciprofloxasin	1	2
		Ceftriaxone	2	5
Obat jantung		ISDN	1	2
		Clopidogrel	1	2
Pencahar		Fenolftalein	3	7
		Laktulosa	4	10
Obat saraf		Kolin sitrat	3	7
		Citicolin	4	10
Antipsikotik		Clorpromazine	1	2
		Quetiapin	1	2
		Haloperidol	1	2
Antikonvulsan		Amitriptilin	1	2

Lanjutan Tabel 3. Distribusi Penggunaan Obat Selain Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

	Diazepam	2	5
	Alprazolam	1	2
	Injeksi Phenitoin	2	5
Antiparkinson	Levodopa/Benzeraside HCl	2	5
Kortikosteroid	Dexamethasone	1	2
	Metilprednisolon	1	2
Antihistamin	Difenhidramine	2	5

Dari Tabel 3, obat selain antihipertensi yang banyak digunakan adalah infus elektrolit, obat antidiabetik, obat gangguan GI, analgetik, dan antilipemik. Terdapat perbedaan yang signifikan untuk berbagai elektrolit darah pada penderita hipertensi dan individu yang sehat (Nnadi, 2015), sehingga penggunaan infus elektrolit sangat diperlukan. Karena tiap pasien juga menderita diabetes melitus tipe 2, pengobatan menggunakan obat antidiabetik tentunya dibutuhkan untuk mengembalikan kadar gula darah agar menjadi normal kembali. Penggunaan obat lain juga dibutuhkan selama pengobatan, sesuai dengan penyakit penyerta yang diderita oleh masing-masing pasien.

3.3 Analisis Efektivitas Biaya

3.3.1 Biaya Medis Langsung

Pada penelitian ini digunakan data biaya medis langsung yang meliputi biaya tes laboratorium, biaya jasa dokter, keperawatan dan tindakan, obat lain, dan biaya rawat inap yang diperoleh dari rincian biaya rawat inap pasien pada bagian pengelolaan pendapatan serta biaya obat antihipertensi yang diperoleh dari instalasi farmasi untuk menghitung efektivitas biaya antihipertensi pasien yang dijabarkan dalam Tabel 4.

Secara keseluruhan, antihipertensi dengan biaya medis langsung yang paling rendah adalah pada Candesartan 16 mg penggunaan tunggal dengan Rp. 1.512.121,17 dan yang paling tinggi adalah pada penggunaan amlodipin 5 mg sebesar Rp. 6.882.544,00. Perbedaan biaya medis langsung yang cukup signifikan pada pengobatan hipertensi komplikasi DM tipe 2 ini kemungkinan besar disebabkan oleh penggunaan obat selain antihipertensi pada tiap pasien yang berbeda-beda sesuai dengan penyakit penyerta yang diderita selain itu juga dipengaruhi oleh biaya rawat inap pasien sesuai dengan lama pasien dirawat.

Tabel 4. Rekapitulasi Biaya Medis Langsung Pasien Hhipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

Obat	Jasa dokter	Tes lab	Keperawatan dan tindakan	Biaya (Rp) ± SD			
				Obat antihipertensi	Obat lain	Rawat inap	Total biaya
Candesartan 16 mg	94.483,33 ± 55390,43991	165.333,33± 13279,05619	359.791,67 ± 170626,6178	3.741,67 ± 1714,647073	602.104,50 ± 471866,1771	286.666,67 ± 120554,2755	1.512.121,17± 748859,9654
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg	58.500,00	258.000,00	407.000,00	2.841,15	634.164,85	200.000,00	1.560.506,00
Bisoprolol 2,5	105.000,00	150.000,00	370.500,00	2.985,00	556.205,00	400.000,00	1.584.690,00
Amlodipin 10 mg + Captopril 12,5 mg	137.500,00 ± 78423,52963	107.833,33 ± 73034,80905	347.083,33 ± 218034,1621	1.627,50 ± 532,7244245	982.287,00 ± 869622,2861	293.333,33 ± 205264,0576	1.869.664,50± 1382894,394
Bisoprolol 5 mg + Captopril 25 mg	203.316,67 ± 198632,074	71.833,33± 68323,37326	260.596,29 ± 434230,6539	213.578,30 ± 207667,8584	963.569,50 ± 1427863,931	293.333,33 ± 266333,1247	2.006.227,42 ± 2110886,893
Amlodipin 10 mg	503.795,45 ± 602054,4687	126.920,45 ± 67611,25722	452.131,82 ± 276093,8357	866,59 ± 295,7580783	1.196.041,30 ± 585561,2261	477.272,73 ± 448332,2632	2.757.028,34 ± 1319189,444
Captopril 12,5 mg	211.500,00	173.000,00	686.500,00	542,50	2.005.603,50	400.000,00	3.477.146,00
Amlodipin 5 mg + Captopril 25 mg	94.700,00	150.000,00	1.021.000,00	4.315,84	1.920.718,16	320.000,00	3.510.734,00
Amlodipin 10 mg + Candesartan 16 mg	415.066,67 ± 425519,8838	124.925,00 ± 55296,83741	602.500,00 ± 406222,3277	6.813,13 ± 4108,468959	1.398.834,52 ± 962935,7711	1.012.500,00 ± 1478076,914	3.560.639,31 ± 2757777,326
Candesartan 8 mg	363.330,00 ± 267188,2426	103.300,00 ± 56413,20767	579.850,00 ± 265867,5422	6.747,00 ± 3327,018725	1.789.231,55 ± 628208,7157	988.000,00 ± 711526,528	3.830.458,55 ± 1247862,405
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg + Furosemid 40 mg	792.500,00	26.100,00	680.500,00	3.803,65	1.072.080,85	1.750.000,00	4.324.984,50
Amlodipin 5 mg	1.020.166,67 ± 1009911,176	119.150,00 ± 84129,91442	846.500,00 ± 850176,3052	554,17 ± 364,2915499	1.746.173,17 ± 593578,9463	3.150.000,00 ± 4212778,181	6.882.544,00 ± 5591927,993

3.3.2 Persen Efektivitas

Efektivitas antihipertensi pada tiap pasien diperoleh dengan melihat penurunan tekanan darah pasien pada saat masuk rumah sakit hingga keluar rumah sakit yang diambil pada pengukuran tekanan darah terakhir dalam satu periode pengobatan di rawat inap RSUD Dr. Moewardi. Suatu terapi antihipertensi dikatakan efektif apabila tekanan darah pasien mencapai goal, berdasarkan JNC 8 pasien dewasa ≥ 18 tahun dengan komorbid diabetes melitus *goal* tekanan darah yang harus dicapai adalah tekanan darah sisistolik <140 mmHg dan tekanan darah diastolik <90 mmHg.

Persen efektivitas yang didapat merupakan persentase dari pasien yang mencapai *goal* tekanan darah dengan suatu obat antihipertensi dibagi dengan total keseluruhan pasien yang menerima terapi antihipertensi tersebut. Persentase efektivitas antihipertensi pasien hipertensi komplikasi diabetes melitus tipe 2 rawat inap RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 terdapat pada Tabel 5

Tabel 5. Persentase Efektivitas Antihipertensi pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap RSUD Dr. Moewardi Surakarta Tahun 2017

Obat	Jumlah kasus	Jumlah kasus yang mencapai <i>goal</i> $<140/90$ mmHg	%Efektivitas
Candesartan 16 mg	3	0	0
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg	1	1	100
Bisoprolol 2,5 mg	1	0	0
Amlodipin 10 mg + Captopril 12,5 mg	3	3	100
Bisoprolol 5 mg + Captopril 25 mg	3	3	100
Amlodipin 10 mg	12	7	58
Captopril 12,5 mg	1	1	100
Amlodipin 5 mg + Captopril 25 mg	1	0	0
Amlodipin 10 mg + Candesartan 16 mg	12	7	58
Candesartan 8 mg	5	1	20
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg + Furosemid 40 mg	1	1	100
Amlodipin 5 mg	2	2	100

Berdasarkan Tabel 5, beberapa antihipertensi baik tunggal maupun dalam bentuk kombinasi memang menunjukkan 0% pada efektivitasnya, namun bukan berarti obat antihipertensi tersebut tidak menimbulkan efek atau tidak menurunkan tekanan darah pasien menjadi normal. Pada beberapa pengobatan hanya terdapat satu kasus, dan pasien tidak mencapai target terapinya selama periode pengobatan, sehingga efektivitas yang diperoleh adalah 0% tetapi tidak bisa ditarik kesimpulan bahwa terapi dengan antihipertensi tersebut gagal.

3.3.3 Analisis ACER dan ICER

Hasil analisis ini dinyatakan sebagai rasio, baik sebagai rasio efektivitas biaya rerata (ACER) atau sebagai rasio efektivitas biaya tambahan (ICER). ACER merupakan biaya yang dibutuhkan guna menaikkan suatu efektivitas tiap satu pengobatan, sedangkan ICER adalah biaya tambahan yang dikeluarkan apabila dilakukan perubahan dari intervensi pengobatan ke intervensi pengobatan yang lain. Dengan ICER dapat diketahui besarnya biaya tambahan untuk setiap perubahan satu unit efektivitas biaya (DiPiro *et al.*, 2011; Sarnianto dan Fadiah, 2013). Setelah perhitungan menggunakan ACER dilakukan, dimasukkan terlebih dahulu nilai total biaya dan % efektivitas pada diagram efektivitas biaya seperti pada Tabel 6 untuk menentukan perlu tidaknya dilakukan analisis menggunakan metode ICER. Apabila suatu intervensi dibandingkan dengan intervensi lain dan masuk dalam tabel A atau I maka perlu dilakukan analisis ICER. Sedangkan apabila suatu intervensi memiliki biaya atau efektivitas yang sama maka tidak perlu dilakukan analisis menggunakan ICER.

Tabel 6. Diagram Efektivitas Biaya

Efektivitas biaya	Biaya lebih rendah	Biaya sama	Biaya lebih tinggi
Efektivitas lebih rendah	A (perlu perhitungan ICER)	B	C (Didominasi)
Efektivitas sama	D	E	F
Efektivitas lebih tinggi	G (Dominan)	H	I (perlu perhitungan ICER)

Perhitungan analisis efektivitas biaya antihipertensi pasien hipertensi komplikasi DM tipe 2 rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 menggunakan metode ACER terdapat dalam Tabel 7.

Tabel 7. Hasil Analisis ACER Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi DM Tipe 2 Rawat Inap di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

Obat	Rata-rata Total Biaya (Rp)	Efektivitas (%)	ACER
Candesartan 16 mg	1.512.121,17	0	-
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg	1.560.506,00	100	15.605,06
Bisoprolol 2,5 mg	1.584.690,00	0	-
Amlodipin 10 mg + Captopril 12,5 mg	1.869.664,50	100	18.696,65
Bisoprolol 5 mg + Captopril 25 mg	2.006.227,42	100	20.062,27
Amlodipin 10 mg	2.757.028,34	58	47.263,34
Captopril 12,5 mg	3.477.146,00	100	34.771,46
Amlodipin 5 mg + Captopril 25 mg	3.510.734,00	0	-
Amlodipin 10 mg + Candesartan 16 mg	3.560.639,31	58	61.039,53
Candesartan 8 mg	3.830.458,55	20	191.522,93
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg + Furosemid 40 mg	4.324.984,50	100	43.249,85
Amlodipin 5 mg	6.882.544,00	100	68.825,44

Berdasarkan hasil perhitungan pada Tabel 7 dengan menggunakan metode ACER obat antihipertensi yang paling *cost-effective* adalah kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg dengan nilai Rp. 15.605,06 dan yang paling tidak *cost-effective* adalah penggunaan Candesartan 8 mg secara tunggal dengan nilai Rp. 191.522,93. Pada beberapa obat baik tunggal maupun dalam bentuk kombinasi tidak dapat dihitung dengan ACER karena memiliki efektivitas sebesar 0%.

Analisis dengan metode ICER pada penelitian ini tidak dilakukan karena setelah dilihat dalam diagram efektivitas biaya (Tabel 6), antihipertensi kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg masuk dalam posisi dominan dengan efektivitas lebih tinggi dengan biaya lebih rendah (Kolom G), pasti terpilih sehingga tidak perlu dilakukan ICER.

Selanjutnya dilakukan analisis sensitivitas untuk mengukur ketidakpastian (*uncertainty*) dari data yang digunakan maupun dihasilkan, analisis ini dilakukan dengan melihat standar deviasi dan mengubah nilai suatu variabel dengan menjaga nilai variabel lainnya konstan (Sarnianto dan Fadia, 2013), untuk melihat apakah mengubah variabel ini juga mengubah obat mana yang dianggap paling hemat biaya. Jika kesimpulan tentang obat mana yang paling efektif dari segi biaya tidak berubah dengan adanya perubahan variabel, maka kesimpulannya mungkin valid. Namun, jika kesimpulannya sangat sensitif pada perubahan variabel, maka hasil penelitian cenderung tidak valid dan tidak ada kesimpulan yang dapat diambil (WHO, 2018).

Setelah dievaluasi, standar deviasi komponen biaya medis langsung yang paling besar adalah pada biaya rawat inap, sehingga pada analisis sensitivitas biaya rawat inap dihilangkan. Hasil analisis sensitivitas ACER pasien hipertensi komplikasi DM tipe 2 rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017 ditunjukkan pada Tabel 8.

Tabel 8. Analisis Sensitivitas ACER Pasien Hipertensi Komplikasi DM Tipe 2 Rawat Inap di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

Obat	ACER awal	Total rata-rata		Efektivitas (%)	ACER
		biaya tanpa biaya rawat inap (Rp)			
Candesartan 16 mg	-	1.225.454,50	0	-	-
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg	15.605,06	1.360.506,00	100	13.605,06	
Bisoprolol 2,5 mg	-	1.184.690,00	0	-	-
Amlodipin 10 mg + Captopril 12,5 mg	18.696,65	1.576.331,17	100	15.763,31	
Bisoprolol 5 mg + Captopril 25 mg	20.062,27	1.712.894,09	100	17.128,94	
Amlodipin 10 mg	47.263,34	2.279.755,61	58	39.081,52	
Captopril 12,5 mg	34.771,46	3.077.146,00	100	30.771,46	
Amlodipin 5 mg + Captopril 25 mg	-	3.190.734,00	0	-	-
Amlodipin 10 mg + Candesartan 16 mg	61.039,53	2.548.139,31	58	43.682,39	

Lanjutan Tabel 8. Analisis Sensitivitas ACER Pasien Hipertensi Komplikasi DM Tipe 2 Rawat Inap di RSUD Dr. Moewardi Tahun 2017

Candesartan 8 mg	191.522,93	2.842.458,55	20	142.122,93
Amlodipin 10 mg + Captopril 25 mg + Furosemid 40 mg	43.249,85	2.574.984,50	100	25.749,85
Amlodipin 5 mg	68.825,44	3.732.544,00	100	37.325,44

Berdasarkan hasil analisis pada Tabel 8 menunjukkan bahwa kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg tetap memiliki ACER paling rendah dengan nilai Rp. 13.605,06 dengan pengubahan komponen biaya medis langsung, sehingga dapat disimpulkan bahwa obat antihipertensi yang paling *cost- effective* pada pasien hipertensi komplikasi diabetes melitus tipe 2 di RSUD Dr. Moewadi tahun 2017 adalah kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg.

Pada penelitian ini terdapat beberapa keterbatasan, yaitu hanya digunakan data biaya medis langsung pasien tanpa mempertimbangkan biaya medis tidak langsung pada masing- masing pasien, selain itu pasien yang termasuk dalam kriteria inklusi hanya berjumlah 41 pasien, serta pengambilan data secara retrospektif sehingga tidak bisa dilakukan konfirmasi data yang kurang jelas baik pada dokter maupun pasien.

Baik diabetes atau hipertensi dapat memunculkan berbagai komplikasi tanpa gejala. Interaksi antara hipertensi dan diabetes dapat menyebabkan stroke dan infark miokard (Carvalho *et al.*, 2013; Ohishi, 2018) yang akan penurunan kualitas hidup pun semakin memburuk, maka perlu dipertimbangkan adanya analisis utilitas biaya (*cost- utility analysis*) untuk memperoleh intervensi pengobatan yang paling efisien yang sesuai dengan tingkat kualitas hidup yang diinginkan pasien.

4. PENUTUP

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan tentang analisis efektivitas biaya (*cost- effectiveness*) antihipertensi pada pasien hipertensi komplikasi diabetes melitus tipe 2 rawat inap di RSUD Dr. Moewardi tahun 2017, kombinasi antihipertensi yang digunakan adalah Amlodipin sebanyak 14 kasus (31%), kombinasi Amlodipin dan Candesartan 12 kasus (27%), Candesartan 8 kasus (18%), kombinasi Amlodipin dan Captopril 5 kasus (11%), Bisoprolol dan Captopril 3 kasus (7%), Captopril 1 kasus (2%), kombinasi Amlodipin, Captopril, Furosemide 1 kasus (2%), dan Bisoprolol satu kasus (2%). Dengan menggunakan metode ACER, kombinasi Amlodipin 10 mg dan Captopril 25 mg merupakan kombinasi obat yang paling *cost- effective* dengan nilai Rp. 15.605,06.

PERSANTUNAN

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Bunda dan Bapak yang selalu mendukung dan mendoakan, direktur RSUD Dr. Moewardi Surakarta atas ijin penelitian, staff instalasi rekam medik dan juga staff bidang pengelolaan pendapatan RSUD Dr. Moewardi yang sudah membantu dan memberi dukungan penuh dalam penelitian skripsi dan penulisan artikel ilmiah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aldredge B.K., Corelli R.L., Ernst M.E, Guglielmo, B.J., Jacobson P.A., Kradjan W.A., and Williams B.R., 2013, *Koda-Kimble & Young's Applied Therapeutics The Clinical Use Of Drugs, 10th Ed.*, Lippincott Williams & Wilkins, Pennsylvania, United States of America.
- Bakri D.F.F., 2017, Analisis Efektivitas Biaya Terapi Antihipertensi Pada Pasien Hipertensi Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2 Rawat Inap Peserta BPJS di RSUD Sukoharjo Tahun 2016, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Barton M and Meyer M.R., 2009, Postmenopausal hypertension: mechanism and therapy, *Hypertension*, 54 (1): 11-18
- Benjamin E.J., Viani S.S., and Callaway C. W., 2018, Heart disease and stroke statistics- 2018 update: a report from the American Heart Association, *Circulation*, 137: 67-492
- DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., and Posey L.M., 2017, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach 10th Edition*, Mcgraw-Hill Professional Publishing – New York, USA.
- DiPiro J.T., Talbert R.L., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., and Posey L.M., 2011, *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 8th Ed.*, Mc Graw- Hill Professional Publishing- New York, United States of America.
- Dewanto G, Suwono W.G., Riyanto B., dan Tuwana Y., 2009, *Paduan Diagnosi Dan Tatalaksana Penyakit Saraf*, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.
- Hall J.E., Granger J.P., and Hall M.E., 2013, Physiology dan Pathophysiology of Hypertension, *Seldin and Giebisch's The Kidney, Fifth Edition*, Elsevier Inc.
- James P.A., Oapril, S., Carter, B.L., Cushman, W.C., Himmelfarb, C.D., Handler, J., 2013, Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Commite (JNC 8), *JAMA*
- Kalra S., Karla B. And Agra N., 2010, *Combination therapy in hypertension: An Update*, 2 (1), 44 teradpat <http://dmssjournal.biomedcentral.com/articles/10.11186/1758-5996-2-44> [diakses pada 28 januari 2019].
- Kemenkes RI, 2013, *Riset Kesehatan Dasar*, Kementrian Kesehatan Indonesia, Jakarta.
- Kemenkes RI, 2017, *Sebagian Besar Penderita Hipertensi Tidak Menyadarinya*, Terdapat di: <http://www.depkes.go.id/article/view/17051800002/sebagian-besar-penderita-hipertensi-tidak-menyadarinya.html> [Diakses pada 29 maret 2018].
- Lee S.W., Kim H.C., Lee J.M., Yun Y.M., Lee Y.J., and Suh I., 2017. Association Between Changes In Systolic Blood Pressure And Incident Diabetes In A Community-Based Cohort Study In Korea, *Hypertension Research*, 41: 710–716.
- Levi D., Larson M. G., Vasan R.S., Kannel W.B., and Ho K. K., 1996, The progression from hypertension to congestive heart failure, *JAMA*, 275: 1557- 1562

- Levin G., Kestenbaum B., Chen Y.D.I., Jacobs D.R., Psaty B.M., Rotter J.I., Siscovick D.S., deBoer I.H., Glucose, Insulin, And Incident Hypertension In The Multi-Ethnic Study Of Atherosclerosis, *Am J Epidemiol*, 172: 1144–1154
- Mansur S.J., Hange F.G., Xiang D. and Oparl S., 2013, Hypertension in Woman, *Kindney International Supplements*, 4 (3): 352- 357.
- Nnadi H. O., Awi-Waadu G. D., and Ama- Tariah F., 2015, Assessment of Electrolyte Levels in Hypertensive Patients in University of Port Harcourt, *American Journal of PharmTech Research*, 6 (1): 1-7.
- Ohishi M., 2018, Hypertension With Diabetes Melitus: Physiology And Pathology, *Hypertension Research*, 41: 389–393.
- Ostegren J., Poulter N. R., and Sever P. S.; ASCOT investigators, 2008, The Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: Blood pressure- lowering limb effect in patient with type II diabetes, *J. Hypertens.*, 26 (11): 2103-2111
- Pervenov V. A., 2005, Differential diagnosis and treatment of vertigo in hypertensive patients, *Ter Arkh.*, 77(1): 56-9
- Sarnianto P., dan Fadia Z., 2013, *Pedoman Penerapan Kajian Farmakoekonomi*, Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
- Susono R. F., Sudarso, Galistian G.F., 2014, Cost Effectiveness Analysis Pengobatan Pasien Demam Tifoid Pediatrik Menggunakan Cefotaxime Dan Chloramphenicol Di Instalasi Rawat Inap RSUD Prof. Dr. Margono Soekarjo, *PHARMACY Jurnal Farmasi Indonesia*, 11(01)
- WHO Essential Medicines and Health Products Information Portal, 2018, *Drug and Therapeutics Committees - A Practical Guide*, terdapat di <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4882e/6.5.html> [diakses pada 26 Februari 2019]